

PCTTUS04108983

SCHMIDT

(5)

PUB-NO: DE019852981A1

DOCUMENT-IDENTIFIER: DE 19852981 A1

TITLE: Use of botulinum toxin and its  
derivatives in topical  
treatment compositions to influence  
acetylcholine-dependent body functions

PUBN-DATE: May 18, 2000

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
SCHMIDT, MARTIN	DE

INT-CL (IPC): A61K007/32

ABSTRACT:

A botulinum toxin and its derivatives useful for the treatment of hyperhydrosis, are applied to and absorbed via the skin and act on acetylcholinergic structures.



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

# Offenlegungsschrift

(10) DE 198 52 981 A 1

(51) Int. Cl. 7:  
A 61 K 7/32

DE 198 52 981 A 1

(21) Aktenzeichen: 198 52 981.3  
(22) Anmeldetag: 17. 11. 1998  
(43) Offenlegungstag: 18. 5. 2000

(71) Anmelder:  
Schmidt, Martin, 90427 Nürnberg, DE

(72) Erfinder:  
gleich Anmelder

DE 198 52 981 A 1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Botulinum-Toxine, deren Derivate, Analoge und molekulare Bruchstücke zur topischen epicutanen Anwendung auch in Zusammenwirken mit hautpenetrationsfördernden Substanzen und Maßnahmen in Zubereitungsformen zur Beeinflussung acetylcholinabhängiger Körperfunktionen

(57) Die vorliegende Erfindung beschreibt die Kombination in Zubereitungsformen von Botulinum-Toxinen mit Substanzen (z. B. Dimethylsulfoxid), die durch Verbesserung der Hautaufnahmefähigkeit das epicutan angewendete Botulinum-Toxin besser in die Körperhautschichten eindringen lässt, um dort die acetylcholinergen Strukturen zu beeinflussen.

Der Schutzzanspruch bezieht sich des weiteren auf:  
Die Kombination in jeglichen Verhältnissen von Botulinum-Toxinen aller Klassen, deren Derivate, Analoge und molekularen Bruchstücke mit jeglichen Substanzen, die die Hautaufnahme verbessern, z. B. Dimethylsulfoxid, aber auch Substanzen, die durch molekulare "Verpackung" (z. B. Liposomen) oder chemische Bindung die Hautaufnahme begünstigen oder beispielsweise eine Hydrierung der Haut hervorrufen.

Die Kombination o.g. Substanzen in jeglichen Zubereitungsformen und Zustandsformen.

Die Beeinflussung aller acetylcholinabhängiger Körperfunktionen durch o.g. Kombination, insbesondere die Schweißbildung und die Funktion der mimischen Muskulatur.

Die Kombination o.g. Substanzen in Funktionsgefäß zum Zusammenwirken, Aktivieren und/oder Vermischen o.g. Substanzen kurz vor Gebrauch oder auf der Haut gleichzeitig und/oder zeitlich getrennt.

Die Anwendung von Stabilisatoren oder Aktivatoren - jeglicher Art - für die Kombination o.g. Substanzen.

Die Anwendung von zusätzlichen Stoffen in o.g. Substanzkombination, z. B. Duft-, Nähr- und Pflegestoffe.

## Beschreibung

## 1. Sachgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bietet eine neuartige Methode acetylcholinabhängige Körperfunktionen und -zustände topisch epicutan (also durch lokale Auftragung auf die Haut und somit anschließende ganz od. teilweise Aufnahme (Absorption) in und/oder durch die Haut) durch Botulinum-Toxine (im deutschen Sprachgebrauch auch "Botulinustoxine", plural/"Botulinustoxin", singular), deren Derivate, Analoge und molekularer Bruchstücke (auch laborchemisch hergestellt und/oder verändert) zu beeinflussen.

Dabei kann – als weiterer wichtiger Punkt der Erfindung – das Botulinum-Toxin mit einer hautaufnahmefördernden Substanz physikalisch vermischt, molekular chemisch verbunden oder chemophysikalisch verpackt (z. B. Liposomen, Micellenbildung) werden und/oder es können andere Maßnahmen zu Hilfe genommen werden, um die Hautaufnahme zu verbessern z. B. Occlusivverband/Pflaster mit Wirkstoffabgabe).

Zu beeinflussende Körperfunktionen und -zustände sind in erster Linie die Schweißdrüsensekretion, des weiteren beispielhaft muskuläre Verspannungen und Kontrakturen, Muskelzerrungen, Gelenkerkrankungen (auch der durch Muskeldysfunktion vorhandener Schmerz) und Hautfalten, insbesondere im Gesichtsbereich.

Bei Beeinflussung der Schweißdrüsens Funktion wirkt das Toxin nach Penetration in die Haut/Unterhaut an den dort gelegenen Schweißdrüsen durch Hemmung der acetylcholinergen Funktionsstrukturen. Bei Beeinflussung der muskulären Funktion wirkt das Toxin nach Penetration durch die Haut an den darunter gelegenen acetylcholinergen Muskelfunktionsstrukturen durch Hemmung der Erregungsübertragung.

## 2. Hintergrund der Erfindung

## a. Betroffene acetylcholinerge Erregungsstruktur

Acetylcholin wirkt im Organismus unter anderem als Erregungsüberträgerstoff an bestimmten Nervenstrukturen (Transmitter). Die Erregung, die den betroffenen Muskel kontrahieren lässt, wird durch die sog. motorische Endplatte durch Transmitterfreisetzung erzielt. Die Schweißdrüsensekretion wird ebenfalls durch diesen Acetylcholin-Transmitter gesteuert, wobei Acetylcholin die Schweißdrüsensekretion steigert.

Durch Blockade/Herabsetzung dieser acetylcholin-gesteuerten Funktionen lässt sich eine Herabsetzung oben genannter Funktionen erzielen.

## b. Botulinum-Toxine

Botulinum-Toxine sind Neurotoxine (Nervengifte). Insbesondere Botulinum-Toxin Typ A, wird seit geraumer Zeit zur Behandlung von Körperzustandsstörungen muskulärer Art (Muskelverspannungen, Kontrakturen, muskulär mitbedingten Skelettdeformitäten, Störungen von Muskelfunktionen im Magen-Darm-Trakt), Körpersekreptionsstörungen (vermehrte Speichel- und Schweißbildung, Augenheilkunde) und Gesichtshaftfaltenbildung eingesetzt.

Natürlicherweise wird Botulinum-Toxin von der Familie der anaeroben und sporenbildenden Bakterien Clostridium botulinum unter bestimmten Umweltbedingungen gebildet. Allgemein bekannt sind mehrere Toxin(=Gift)arten, bezeichnet mit den Buchstaben A bis G, wobei die Toxizität der einzelnen Toxinarten unterschiedlich stark ausgeprägt

ist. Das stärkste Toxin ist Typ A, ein Polypeptid/Protein mit einem Molekulargewicht von circa 150 000 Dalton, wobei die minimal tödliche Dosis bei einmaliger Aufnahme durch den Menschen bei ungefähr 0,00003 µg/kg Körpergewicht liegt. Die Intoxikation vor allem kann erfolgen durch Nahrungsaufnahme, durch Hautwunden, Inhalation und durch Schleimhautabsorption /-resorption.

Die Toxizität wird verursacht durch die schnelle, starke und irreversible Bindung des Toxins an die präsynaptische cholinerge Nervenendigung und die somit eintretende Hemmung der Exocytose (vereinfacht: Freisetzung) des Acetylcholins durch Verminderung der Acetylcholin-Freisetzungs-frequenz. Da die Bindung des Toxins irreversibel ist, wird sein Effekt erst durch Neubildung von Nervenendigungen 15 vermindert bzw. aufgehoben, weshalb die Wirkdauer entsprechend lange (Monate/Typ A) anhält (falls das intoxizierte Individuum überlebt). Der Tod tritt hauptsächlich durch Lähmung der Atemmuskulatur bei vollem Bewußtsein ein (Hemmung der Erregungsübertragung durch Acetylcholin an der motorischen Endplatte).

Das Toxin selbst kann molekular in eine größere (ca. 100 000 Dalton) und eine kleinere (ca. 50 000 Dalton) Polypeptidkette unterteilt werden, welche untereinander durch Disulfidbrückenbindung verknüpft sind. Die größere Kette soll für die Bindungseigenschaft des Moleküls an der präsynaptischen Struktur, die kleinere für die toxische Eigenschaft verantwortlich sein.

Das kommerziell angebotene Botulinum-Toxin wird durch spezielle Techniken hergestellt. Die Mengen, die therapeutisch angewendet werden, liegen unter der für den Menschen tödlichen Dosis. Gemessen wird die Wirkkraft (pharmakologisch: Potency) des zu therapeutischen Zwecken eingesetzten Toxins in Einheiten (Units), wobei eine Unit die Lethaldosis für 50% einer Gruppe von 18 bis 20 weiblichen Swiss-Webster-Labormäusen mit circa 20 g Körpergewicht pro Maus darstellt (d. h. bei Zufuhr einer Unit sind die Hälfte der Mäuse tot), was pharmakologisch LD 50 genannt wird. Die Dosis, die zu Therapiezwecken beim Menschen eingesetzt wird, hängt vom Schweregrad 35 der Erkrankung ab und liegt ungefähr zwischen 0,01 und 1000 Units.

Für die Herabsetzung der Schweißdrüsensekretion in den Achselhöhlen werden pro Körperhälfte z. B. ca. 0,2 bis 2 Units intracutan, verteilt auf mehrere Einstichstellen, injiziert.

Zu erwerben ist Botulinum-Toxin A von der Firma Porton (Handelsname Dysport) und von der Firma Allergan/USA oder Merz/Deutschland (Handelsname Botox). Das Toxin liegt entweder in entsprechender Lösung vor, oder als Trockensubstanz, welche vor der Anwendung mit entsprechendem Lösungsmittel versetzt wird.

Die anderen Toxintypen (B bis G) haben unterschiedliche Toxizität und Wirkdauer.

Bis heute stellt die Behandlung mit Botulinum-Toxin keine allgemein übliche Standardbehandlungsmethode dar, in der Öffentlichkeit wurde vor allem die Behandlung von Gesichtsfalten und in letzter Zeit die Blockierung der Schweißdrüsen bekannt.

## c. Substanzen, welche die Hautaufnahme von Stoffen verbessern

Die Haut besitzt den Charakter einer Lipidmembran und lässt bevorzugt lipophile Substanzen passieren. Hydrophile und höhermolekulare Stoffe werden nur sehr wenig oder gar nicht aufgenommen. Im Vergleich zu Schleimhäuten ist die Resorption durch die Haut wesentlich geringer. Das Haupthindernis dabei ist die Dicke der verhornten Epithelschicht

(Stratum corneum) mit ihrem relativ geringen Wassergehalt von 5-10% gegenüber 70% in tieferen Hautschichten (Corium).

Eine Verbesserung der Hautoaufnahme eines Stoffes kann z. B. erreicht werden durch eine Verkürzung des Diffusionsweges (z. B. bei Decapithelisierung, Verbrennung der Hautoberfläche), Abdecken der Haut und des aufgetragenen Stoffes mit Occlusivverband (Pflaster, Fettalbe, wobei der Wassergehalt der oberen Hautschicht erhöht wird), hyperämisierenden Substanzen (z. B. Benzylnikotinat) oder durch Schleppersubstanzen (Carrier, z. B. Dimethylsulfoxid = DMSO).

### 3. Die Abgrenzung zu anderen Patenten

Fast alle Erfindungen bezüglich Botulinum-Toxin besitzt die Fa. Allergan, Inc. 2525 Dupont Drive, P. O. Box 19534, Irvine, California, wobei ein Patent (PCT/US94/14 717, Int. Publ. No. WO 95/17 904) besonders intensiv auf die Anwendungsmöglichkeiten eingeht. Hervorzuheben ist, daß diese Patentschrift ausdrücklich die Injektion zur Anwendung des Toxins beschreibt, zwar alternative Möglichkeiten der Anwendung erwähnt, aber beispielhaft nur wiederum andere Arten der Injektion (z. B. subcutan statt intramuskulär oder die Plazierung des Toxins in/an bestimmten inneren Körperstrukturen).

Die topische, lokale Auftragung auf der Haut und die somit verbundene Penetration des Toxins in oder durch die Haut wurde nicht erwähnt, sondern immer nur die Injektion als aktiver Akt des Therapeuten, das Toxin an entsprechender Wirkstelle zu plazieren, indem die Haut des Patienten mittels Injektionsnadel punktiert wurde.

Abzugrenzen ist ebenfalls die Anwendung auf Schleimhäuten, z. B. Auge, Bindegewebe, Darm, durch welche das Toxin naturgemäß aufgenommen wird (Augenheilkunde). Oben genanntes Patent beschreibt zwar die Anwendung als Darmkreislauf bei Darmspasmen, jedoch wird die Schleimhautresorption nicht explizit hervorgehoben.

Selbst wenn andere Patente die transcutane Aufnahme mittels lokaler Auftragung beschreiben sollten, fehlt die "Vermischung" mit einem Stoff der die Hautoaufnahme des Toxins erleichtert als zweite Neuerung der vorliegenden Erfindung.

### Zusammenfassung der Abgrenzung

- Anwendung und Aufnahme durch Auftragen auf die Haut nicht Schleimhaut.
- Keine Injektion oder andere mechanotraumatische Einbringungsmethode.
- Zusätzlich "Vermischung" mit einer Substanz, die die Hautoaufnahme erleichtert.

### 4. Nähre Beschreibung

Botulinum-Toxin, z. B. der Fa. Merz, wird versetzt mit entsprechenden Lösungsmitteln und, wenn notwendig, mit entsprechenden Zusatzsubstanzen zur Stabilisierung vermischt. Weiterhin können Zusätze zur Erreichung einer gewissen Viskosität, Tonizität, Adhäsivität, Konsistenz oder Ähnliches beigemengt werden.

Zusätzlich wird eine Substanz zur Hautpenetrationserleichterung, z. B. Dimethylsulfoxid (DMSO) beigemengt.

Die Zubereitung kann alle Zustandsformen bzw. stoffliche Gestaltungen und Mischungen einnehmen, z. B. die gängigen dermatologischen Zubereitungsformen (Salben, Cremes, Pasten, Gels, Emulgels, Feststoffkörper (ähnlich Deosticks), Lösungen, Suspensionen, Puder, Bäder, Teiltä-

der ect.).

Auch können sich die Zubereitungsformen in allen denkbaren Behältnissen zur Aufbewahrung und/oder Anwendung befinden (z. B. Tube, Flasche, Rolldosierer, Spender, 5 Vorschubbehälter). Ebenso kann das Behältnis durch ein System die notwendige Zubereitungs- / Toxinmenge pro Anwendungseinheit freigeben oder bereitstellen oder -halten.

Falls notwendig (z. B. aus Haltbarkeitsgründen des Toxins), kann der Wirkstoff mit den Beimengungen und den 10 Hautpenetrationserleichterer in beliebiger Reihenfolge vor Gebrauch vermischt werden, auch in Funktionsgefäß.

Die Menge des zu verwendenden Toxins kann innerhalb der therapeutischen Dosen variieren, es können verschiedene Wirkstärken (Units an Toxin) entsprechend des notwendigen Therapiewunsches verwendet werden. Auch die beigemengten Stoffe können in Art und Menge, als auch Verhältnis beliebig sein, entsprechend eines oder mehrerer Wirkwünsche.

Es kann Botulinum-Toxin A oder auch jedes andere Botulinum-Toxin verwendet werden, auch chemisch veränderte, 20 Derivate, Analoge, Kettenbruchstücke, molekular veränderte oder ergänzte.

Die Beimengungen können beliebig sein, auch ist die Methode zur Penetrationsverbesserung in oder durch die Hautoberfläche nicht begrenzt.

Es kann direkt am Botulinum-Toxin-Molekül oder an vorher genannten Derivaten ect. ein Penetrationsverbesserer durch Bindung gehetet werden, auch kann das Wirkstoffmolekül (Toxin/Derivat, ect.) in bestimmten Hüllen zur Penetrationsverbesserung (z. B. lipophile Hüllen/"Liposomen", Micellen, ect.) "verpackt" werden.

Es können ebenso zeitlich getrennt Maßnahmen zur Hautpenetrationsverbesserung und Auftragen des Wirkstoffes (Toxin/Derivat ect.) erfolgen.

Zusätzlich können beliebige Substanzen wie z. B. Nebenwirkstoffe, Diagnostika, Farb- und Duftstoffe eingebracht werden.

Anwendungen vorher genannter Zubereitungsformen zur Behandlung von muskulären Funktionsstörungen, Schmerzen und Gesichtsfaltenbehandlung ect. beinhaltet vorliegende Erfindung.

### 5. Anwendungsbeispiel

#### a. Hyperhidrosis

a.a.

Ein Patient, männlich 39 Jahre mit axillärer Hyperhidrosis wird behandelt mit einer Zubereitung aus insgesamt 10 Units Botulinum-Toxin A gelöst in 5 ml Lösungsmittel versetzt mit 5 ml 50%iger DMSO-Lösung. Dem Patienten wurde 5 Tage abends (Hyperhidrosis am geringsten) axillär je 1 ml pro Körperseite dieser Zubereitung auf die mit dem Minor-Schweißtest vorher markierten, enthaarten Hautareale aufgetragen. Nach Abschluß der Behandlung war die axilläre Schweißproduktion um ca. 80% vermindert. Der Effekt hielt circa 3-4 Monate an.

a.b.

Bei Patienten mit entsprechender Compliance kann eine Zubereitungsform zur Selbstanwendung überlassen werden, bzw. es können vorgefertigte Produkte in suffizienten Wirkstärken und patientengerechter Konsistenz z. B. durch den Arzt verschrieben werden, die der Patient mit krankhafter Hyperhidrosis in bestimmten Zeitintervallen kurmäßig anwendet.

Behandlung von palmarer und/oder plantarer Hyperhidrosis durch die genannten Zubereitungen. Bei palmarer Hyperhidrosis (vermehrtem Handflächenschwitzen) können z. B. spezielle, mit Wirkstoff/Zubereitung innseitig beschichtete/gefüllte Handschuhe Anwendung finden, die z. B. übernacht getragen werden (ähnlich Occlusivverband), um den Wirkstoff penetrieren zu lassen.

5

10

b. Schweißblockade als desodorierende Maßnahme bei Euhidrosis

In schwach dosierter und somit nebenwirkungsrisikoreduzierter Form kann die Zubereitung in desodorierenden Produkten z. B. Deo-Sticks / -Rollern eingebracht werden und beim z. B. täglichen Gebrauch effektiv und erstmals "sicher" vor z. B. axillärer Schweißproduktion schützen.

15

## Patentansprüche

20

1. a. Botulinum-Toxin bzw. dessen Veränderungen, wie voranstehend beschrieben, wird auf die Haut aufgetragen und wirkt durch Aufnahme in/durch die Haut an den acetylcholinergen Strukturen.
2. b. Botulinum-Toxin bzw. dessen Veränderungen, wie voranstehend beschrieben, wird in Zusammenhang mit einem Hautaufnahmeverbesserer verwendet.
3. c. Andere Beimengungen werden, wie unter Punkt b. beschrieben, einzeln oder in Kombination verwendet.
4. d. Zubereitungsformen z. B. dermatologischer und/oder kosmetischer Art des unter Punkten a. bis c. Beschriebenen, auch zum Dauergebrauch bei Euhidrosis, wie beschrieben, z. B. bei axillärer, palmarer, plantarer und fazialer Schweißbildung.
5. e. Ein spezieller Occlusivverband in Gestalt von speziellen Handschuhen oder Fußschuhen, in welchen innseitig der Wirkstoff eingebracht wird/wurde, z. B. zur Therapie der palmaren und plantaren Hydrosis (z. B. übernacht) und zum Schutz vor Einwirkung von unerwünschten Stoffen, vor allem während der Therapie der Handinnenflächen in Zusammenhang mit Hautaufnahmeverbesserern, z. B. bei Berührung von anderen Stoffen mit der Handfläche.
6. f. Die unter Punkt e. beschriebenen Produkte, jedoch ohne die Beschränkung auf bestimmte Inhaltsstoffe, wie unter Punkten a. bis e. beschrieben. Zum Beispiel können auch andere Wirkstoffe wie Kosmetika alleine oder nur Vaseline zur Hautpflege beinhaltet sein. (Gegebenenfalls muß für dieses Produkt (falls noch nicht patentiert) ein separater Patentantrag formuliert werden.)

25

30

35

40

45

50

55

60

65